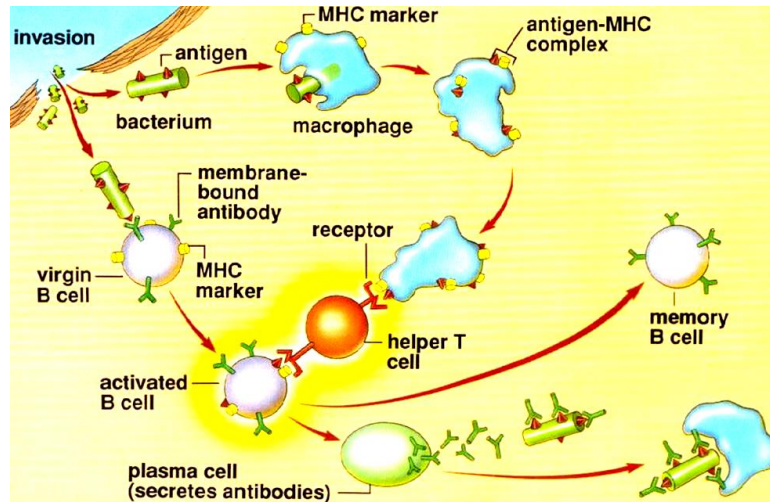
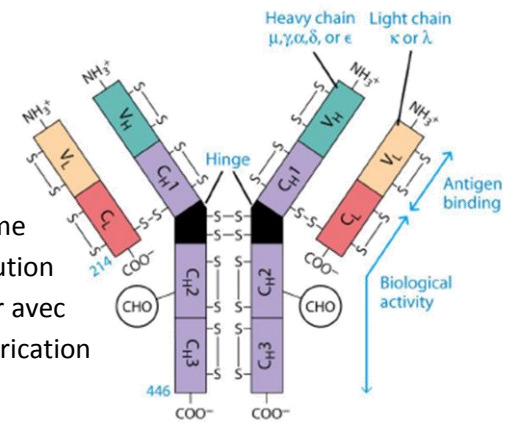
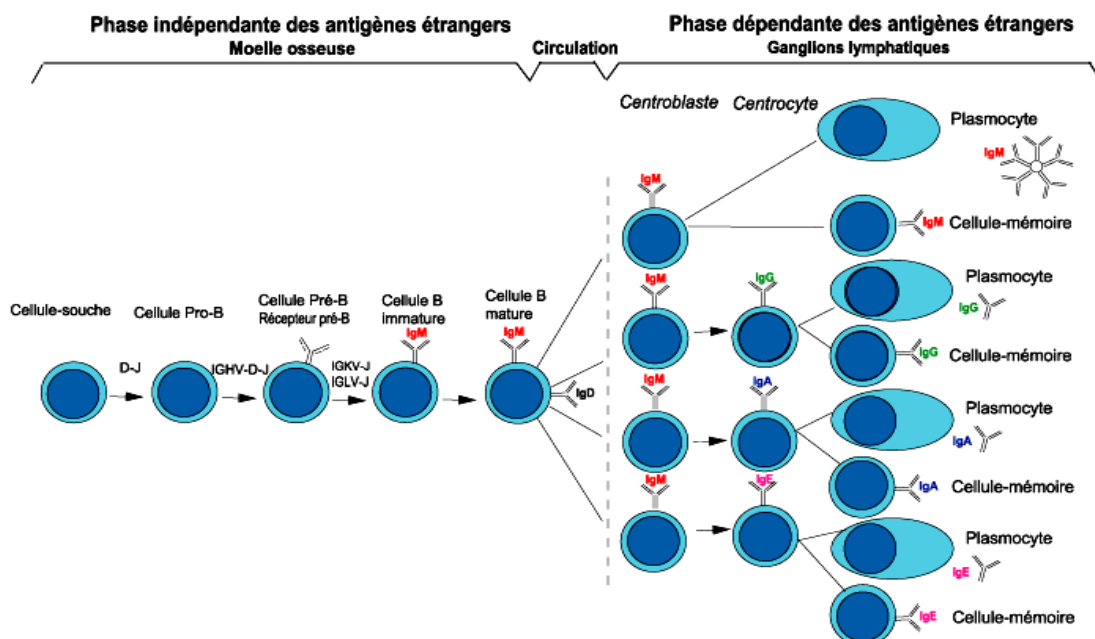
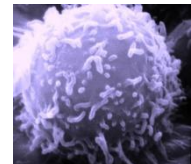


**Rappel :**

Système immunitaire est hiérarchisé en fonction de plusieurs niveaux de défense qui représentent les témoins de ce qui s'est passé durant l'évolution. Un des niveaux est le système immunitaire inné présentant répertoire des ennemis, mais l'évolution des ennemis ayant aussi lieu en parallèle, l'organisme a dû s'adapter avec la création d'un système évolutif dont l'activité induit la fabrication d'anticorps. L'immunité acquise regroupe 2 modes d'intervention.

**Les modes d'intervention de l'immunité spécifique acquise :**

- L'Immunité humorale : elle est liée aux **lymphocytes B** : les AC vont être diffusés pour attendre l'ennemi sans déplacement. Cette défense va se transmettre via les humeurs.



- L'immunité cellulaire : des  $\phi$  armés se déplacent et vont au « corps à corps » : version des  $\phi$  immunitaire adaptative NK, les  $\phi$  lymphocytaires : cytotoxique (*CD8*) : pour éliminer l'ennemi.

Système immunitaire humoral : Le système immunitaire humoral agit contre les bactéries et les virus dans les liquides du corps humain (*tels que le sang en sécrétant des substances susceptibles d'aider à la destruction des agents pathogènes-historiquement le sang et la lymphe étaient nommés les humeurs du corps*). Ses principaux moyens d'action sont les immunoglobulines, aussi appelées anticorps, produites par les plasmocytes qui sont "l'évolution" des lymphocytes B (*B car les lymphocytes B ont été découverts chez l'oiseau dans la "Bourse de Fabricius" ; par la suite le "B" fut conservé car Bone marrow, la moelle osseuse en anglais correspond au lieu de maturation de ces cellules*) à la suite de la reconnaissance par certains de leur récepteur membranaire d'interleukine (*molécule chimique permettant le clonage des LB et leur différenciation*) produite par les lymphocytes T4.

Notons l'existence d'une maladie impliquant le système immunitaire adaptatif. Il s'agit du Bare Lymphocyte Syndrome (*BLS*). Les patients souffrant de cette maladie ne peuvent présenter d'antigène à la surface des cellules présentatrices d'antigène et il ne peut donc pas y avoir production d'anticorps. Cette maladie a notamment permis des avancées en biologie moléculaire en permettant l'identification par complémentation d'un facteur de transcription essentiel, le transactivateur de classe II (*CIITA*).

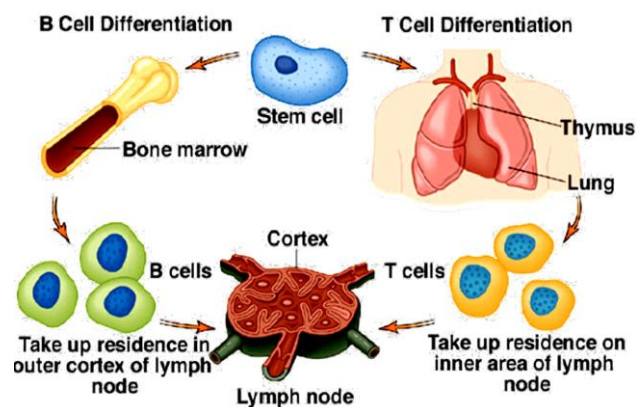
Système immunitaire cellulaire : Le système immunitaire cellulaire s'occupe des cellules infectées par des virus, bactéries, et les cellules cancéreuses. L'action s'effectue via les cellules T, aussi appelées lymphocytes T (*parce que ces cellules mûrissent dans le thymus après leur naissance dans la moelle osseuse*). On distingue deux grandes familles de Lymphocytes T :

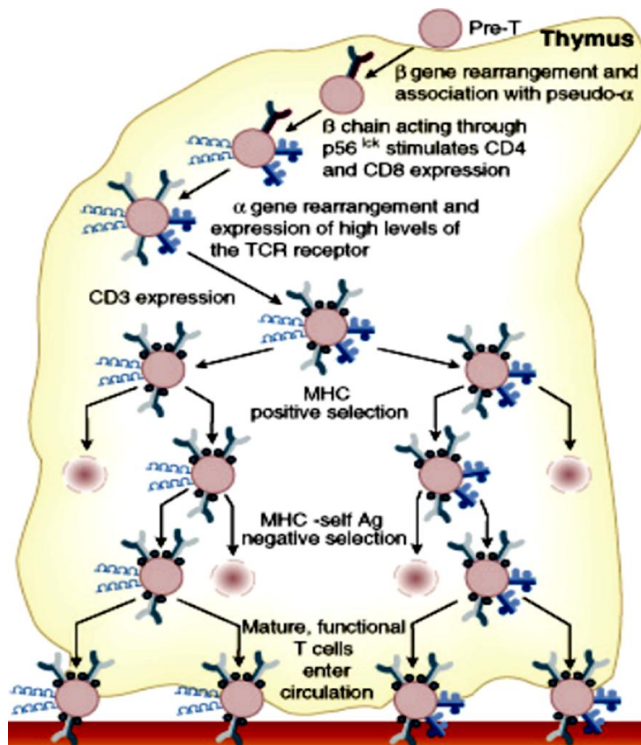
les lymphocytes T cytotoxiques (*TC*) reconnaissent les cellules infectées en utilisant des récepteurs pour tester la surface des autres cellules. Si elles reconnaissent une cellule infectée, elles peuvent la détruire ainsi que le virus qu'elle contient.

les lymphocytes T Helper (*TH*) qui interagissent avec les macrophages (*qui ingèrent les substances dangereuses*) et produisent également des cytokines (*interleukine*) induisant la prolifération des Lymphocytes B et T.

Aux lymphocytes T s'ajoutent aussi les cellules dites « NK » pour Natural Killers. Ces cellules sont impliquées dans une réponse à mi-chemin entre spécifique et non spécifique, selon les situations. Elles jouent notamment un rôle en début de grossesse, le fœtus devant se protéger contre elles pour pouvoir survivre dans le ventre de sa mère.

Cela concerne les  $\phi$  de l'hôte malade, soit des  $\phi$  qui ont subi des modifications génétiques/épigénétiques. Cette spécialisation des LT va être obtenue lors de la maturation dans les centres lymphoïdes dont le thymus. Les  $\phi$  souches vont aller dans les organes lymphoïdes primaires : le thymus (*formation des lymphocytes T*) et la moelle osseuse hématopoïétique (*formation des LB : B pour bourse de Fabricius : où se maturent les L, chez les gallinacées*). Une fois les LB et T ont subi la maturation : regroupement dans le système lymphoïde périphérique.





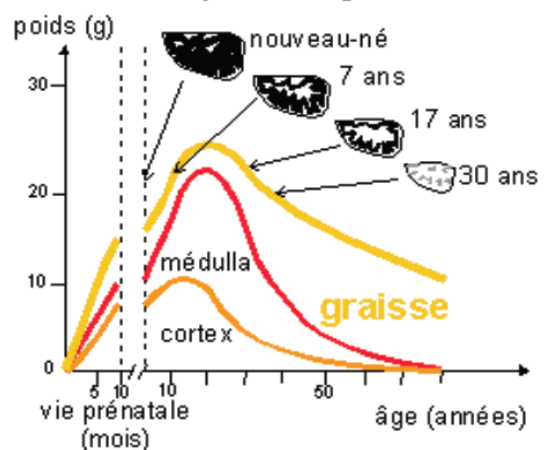
A partir de 20-25 ans, il ne reste que très peu de parenchyme. Au cours de l'évolution, il n'a pas été considéré utile de maintenir une défense optimale au delà de 25-30 ans (*la capacité de régénérer l'immunité  $\phi$ R est altérée chez la personne âgée*). Chez l'adulte, la formation thymique joue un rôle trophique avec les lymphocytes T.

A l'âge adulte, le thymus va subir une involution, il y a transformation du parenchyme entraînant une atrophie. Au cours du vieillissement, le thymus va disparaître ce qui explique aussi l'absence des maladies dys-immunitaires.

- Combat : LT CD8 cytotoxique
- Négociation, aide : LT helpers CD4
- Ordre : LT supresseur
- Etc...

Les LT helpers sont les régulateurs de l'immunité humorale et  $\phi$ R, ils sont également impliqués dans la communication entre le système immunitaire inné et adaptatif.

Evolution du poids du thymus chez l'homme



Ces  $\phi$  vont circuler dans tout l'organisme. A la rencontre de l'ennemi, il y aura activation de l'immunité humorale ou  $\phi$ R. L'immunité adaptative c'est l'anticipation de la 2<sup>e</sup> rencontre. Les lymphocytes vont d'abord proliférer. C'est le phénomène d'amplification clonale (*augmentation du nombre de lymphocyte capable de générer un AC pour un AG déterminé et qui se multiplie par division mitotique suite à la rencontre avec l'antigène*). Certaines  $\phi$  vont devenir des  $\phi$  mémoires et d'autres se transforment en  $\phi$  productrice d'anticorps : les plasmocytes.

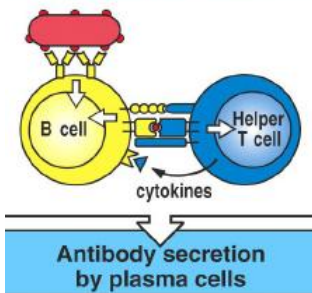
2 populations majeures :

- CD4+: Chef d'orchestre de la réponse immunitaire adaptative
- CD8+: Participent à l'immunité cellulaire (cytotoxicité)

Circulation permanente entre le sang et les organes lymphoïdes secondaires. Les Cellule T naïve avant la rencontre avec l'Ag spécifique. Après la rencontre on parle de cellule T effectrice armée.

- Les LT naïfs circulent en permanence entre les organes lymphoïdes secondaires à la rencontre de l'Ag spécifique
- LT CD4+ sont programmés pour devenir des cellules sécrétrices de cytokines et des cellules mémoires
- LT CD8+ sont programmés pour devenir des cellules effectrices cytotoxiques (CTL CD8+) et des cellules mémoires

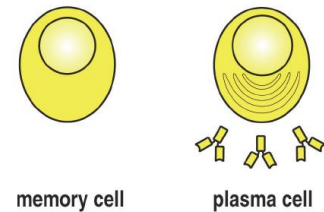
#### B-cell activation by antigen and helper T cells



Les lymphocytes B achèvent leur maturation et deviennent immunocompétents dans la moelle osseuse.

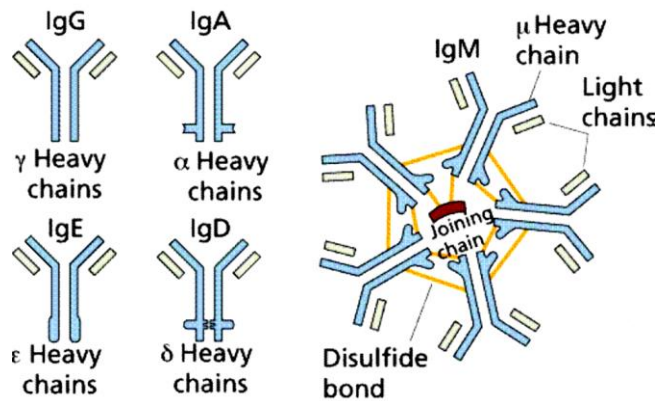
La réponse immune humorale est médiée par des molécules d'anticorps sécrétées par les *plasma cells*. L'antigène associé à une immunoglobuline de surface est internalisé, dégradé en peptides, & présenté sur un MHC de classe II. Ceci conduit à l'activation des cellules T, résultant en la sécrétion de cytokines.

#### Differentiation to resting memory cells and antibody-secreting plasma cells



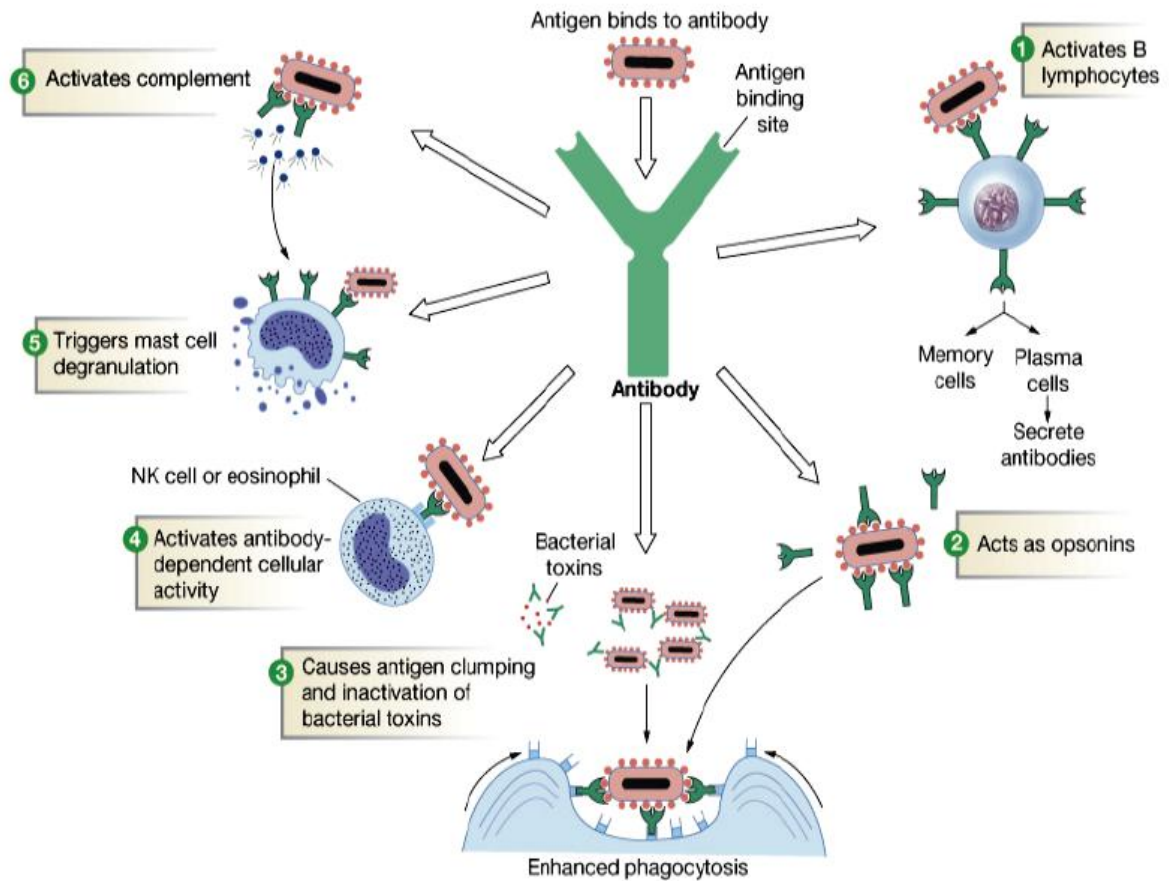
#### Les Iso-types : ≠ forme d'anticorps :

- L'anticorps le plus puissant : IgG
- IgE : mine antipersonnel...
- IgD : pas encor bien compris...
- IgM : pentamère d'Ig : lors d'un premier contact avec un ennemi jamais répertorié : primo-infection : IgM sécrété les premiers : ils peuvent lier 10 ennemis. Ils ne sont pas capable de diffuser en dehors des vx.
- IgA : anticorps très spécifique destiné à aller travailler en dehors de frontière : control des populations d'antigène étrangers...

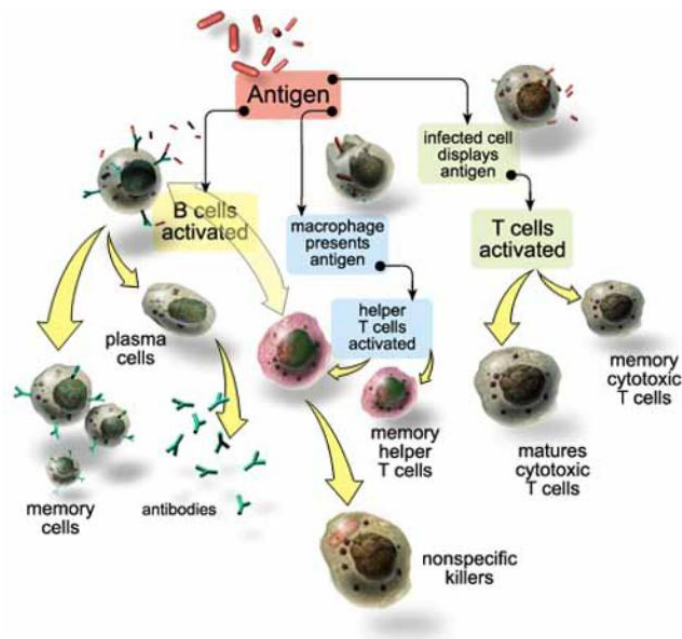


Ils Favorisent la dégranulation des mastocytes, ↗ l'activité CDK, activation du complément... les AC sont capables d'éliminer les toxines et l'activation d'autres lymphocytes. Développement d'une immunité humoral et une immunité cytotoxique. Les macrophages CPA : collaboration entre le système immunitaire spécifique et l'adaptatif. Activation des Récepteurs TOLL. Récepteur endocytaire au PAMPs : l'ennemi va être phagocyté. Les antigènes vont être présentés au LT...

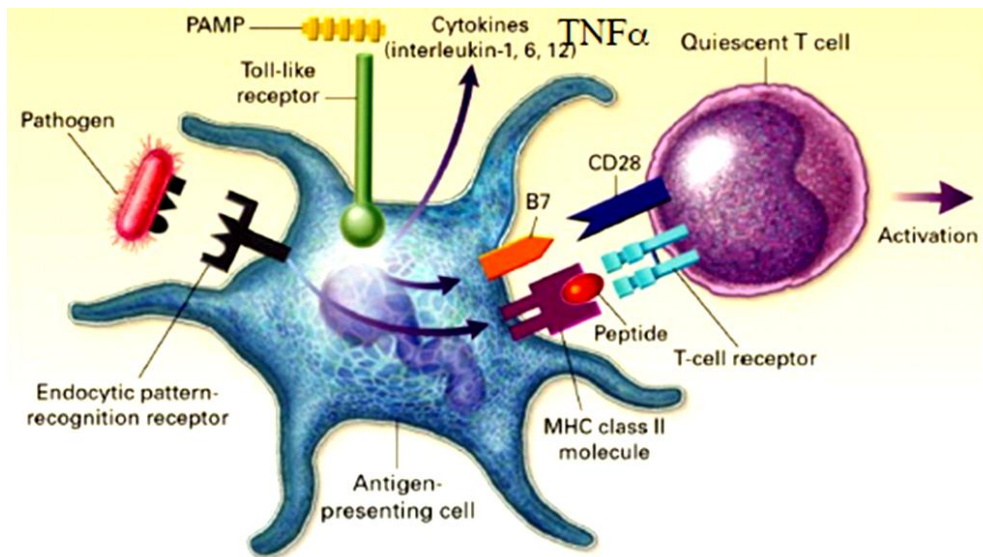
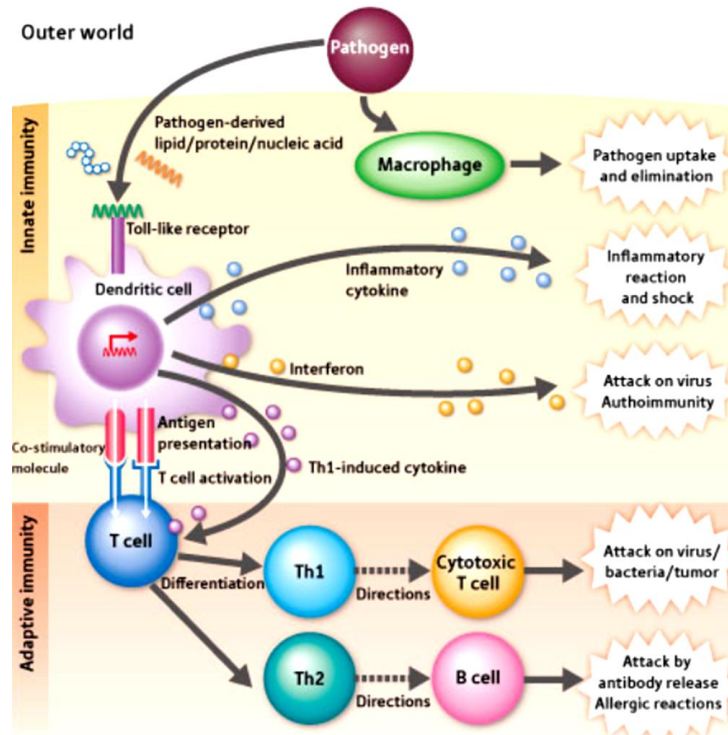




Dosage dans le sang d'un anticorps. Cela permet le diagnostique de dépistage. Lors du premier contact il y a un pic d'IgM puis apparait un pic d'IgG survenant quelques jours plus tard. Quand on refait un 2<sup>e</sup> contact, la cinétique est tout à fait  $\neq$ . L'antigène na pas eu le temps d'agir.

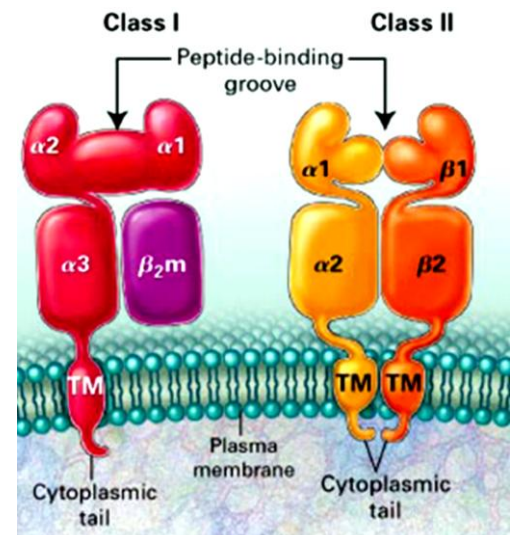


Les systèmes immunitaires inné et adaptatif collaborent.

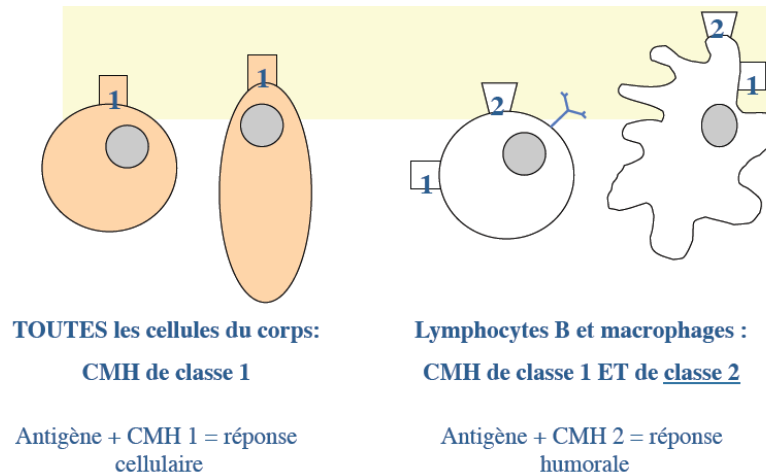


CMH : ces complexes servent de carte d'identité, d'appartenance. Ils sont présentés au  $\phi$  T qui jouent un rôle d'immunité les peptides. Elle prend la bactérie, il y a des milliers d'antigènes possible, elle va sélectionner ceux qui sont les plus caractéristiques. Elles parlent ensuite au LT.

En fonction des motifs antigéniques, les récepteurs TOLL vont produire les cytokines... il y a une intelligence moléculaire incroyable : cela sert de carte d'identité mais aussi de présentateur de peptide antigénique. Présentoir d'antigène.

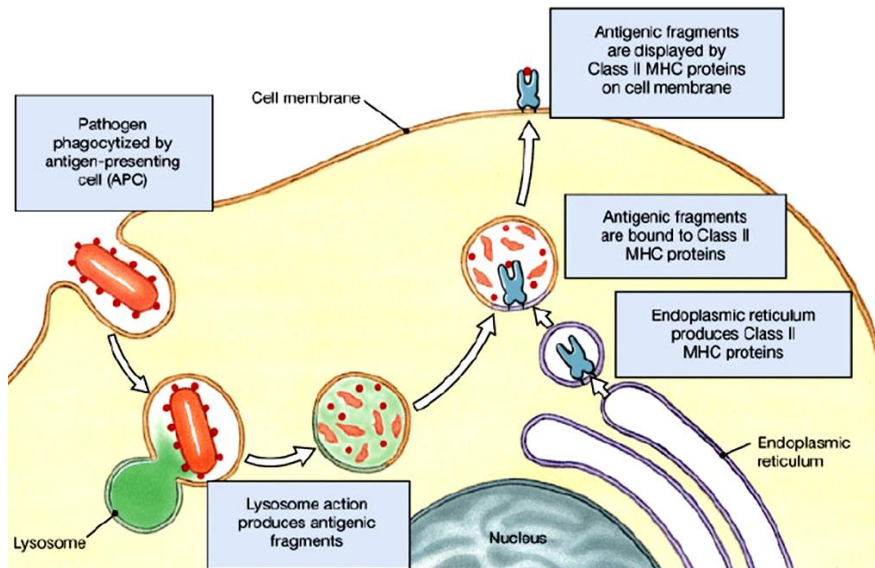


Les CMH de classe 1 se trouvent sur toutes les  $\phi$  du corps (pour pouvoir être donneur de tissus. .si on reçoit une hétéogreffe dont les CMH sont différent : rejet !). Le CMH1 sert comme présentoir, la  $\phi$  infecté par un virus va informer qu'elle doit être détruite, une fois qu'elle présente le peptide du virus, il va avoir interaction avec les CD8. Il y a un Polymorphisme génétique : beaucoup d'iso-forme, de diversité.

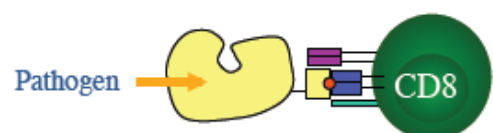


CMH 2 : présentation d'antigènes qui doivent donner naissance a des anticorps soluble : CD4 : réponse humoral

CMH1 (CD8) : control la réponse  $\phi$ R



Les molécules CMH de Classe I permettent aux cellules T CD8 de "surveiller" la présence de pathogènes dans le cytoplasme



Les molécules CMH de Classe II permettent aux cellules T CD4 de "surveiller" la présence de pathogènes dans les espaces extracellulaires et intravésiculaires





### Immunité des muqueuses :

Il y a production d'IgA, sous forme de dimère : ils vont correspondre au contenu qui se trouve du côté externe des membranes : barrière immunologique et limitation des populations en la contrôlant : une colonie bactérienne dépend de sa capacité d'adhésion (*espace*). Les antigènes se retrouvant à l'extérieur du corps : peut donner naissance à des anticorps fabriqués par des  $\phi$  de l'intérieur.

On a découvert, dans les recherches lancées sur le HIV, que lorsqu'on injectait un produit de contraste dans l'ampoule rectale et que l'on observait où se retrouvaient les zones de radioactivité. Elles se situaient dans la muqueuse colique puis très rapidement on en retrouve dans les  $\phi$  cible CD4 (*helpers*) : Les personnes atteintes ont une immunité déficiente.

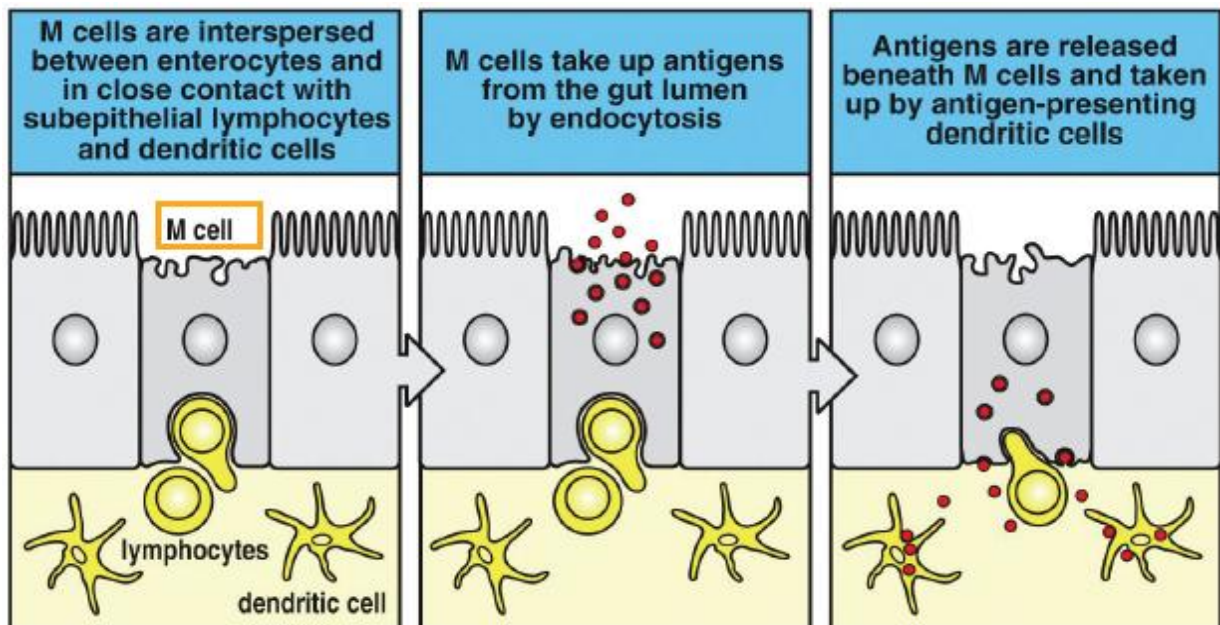
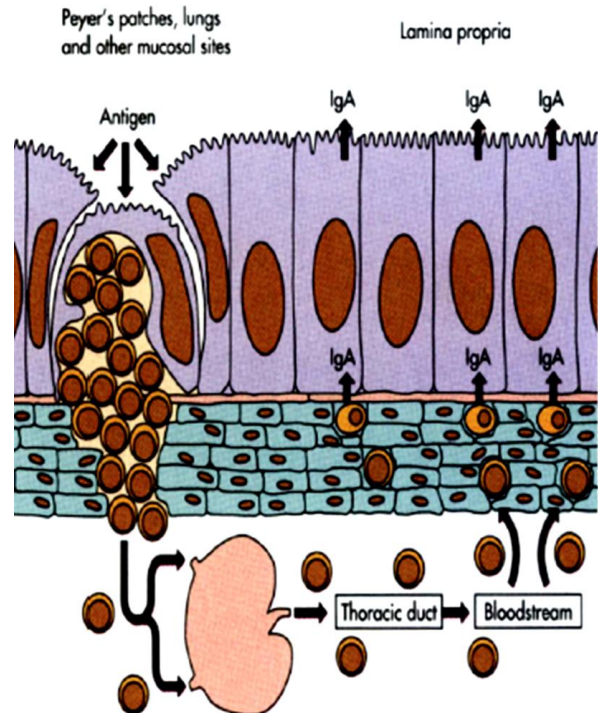


Figure 10-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

La  $\phi$  M est entérocyte transformé spécialisé dans l'endocytose du contenu intestinal : transmet la composition pour réguler les populations. Le HIV passe par là pour infecter l'organisme. Non seulement la barrière est nécessaire, mais pour permettre à l'immunité de surface de fonctionner, il faut contrôler cette barrière.

Plus on descend vers l'extrémité aborale et plus la densité des  $\phi$  M  $\nearrow$ . Elles sont un peu en retrait pour pouvoir favoriser l'endocytose.

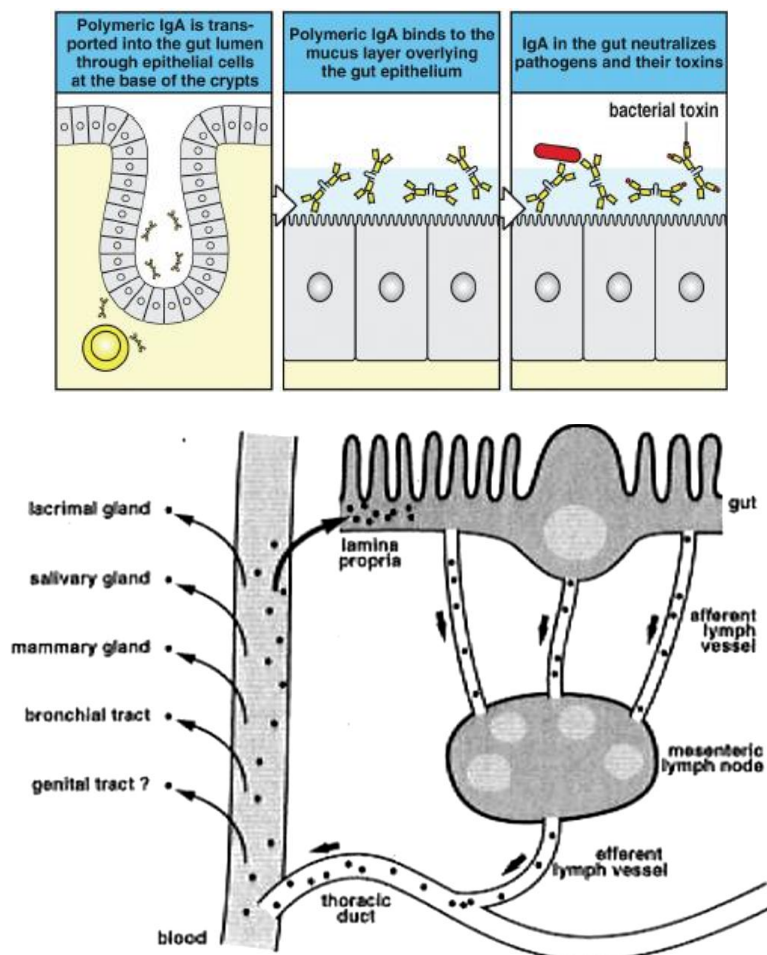


Les IgA secrétées sont retrouvées partout où il y a une interface muqueuse. Elles se lient aux bactéries empêchant ainsi leur fixation.

- 2 sous-classes chez l'homme ;
- IgA1- monomérique, IgA prédominante dans le sérum ;
- IgA2- polymérique, trouvée principalement dans les sécrétions externes ;
- J-chain- requise pour la formation de l'IgA polymérique, J-chain gko de souris- IgA monomérique mais est sécrétée ;
- La perte de 13 aa dans une région charnière diminue la susceptibilité de l'IgA2 au clivage protéolytique.

L'IgA dimérique consiste en deux monomères d'IgA liés par une chaîne J. Les cellules B individuelles sont consacrées à la sécrétion d'IgA soit monomérique ou dimérique.

Les IgA polymériques constituent l'immunité adaptative principale présente dans l'intestin



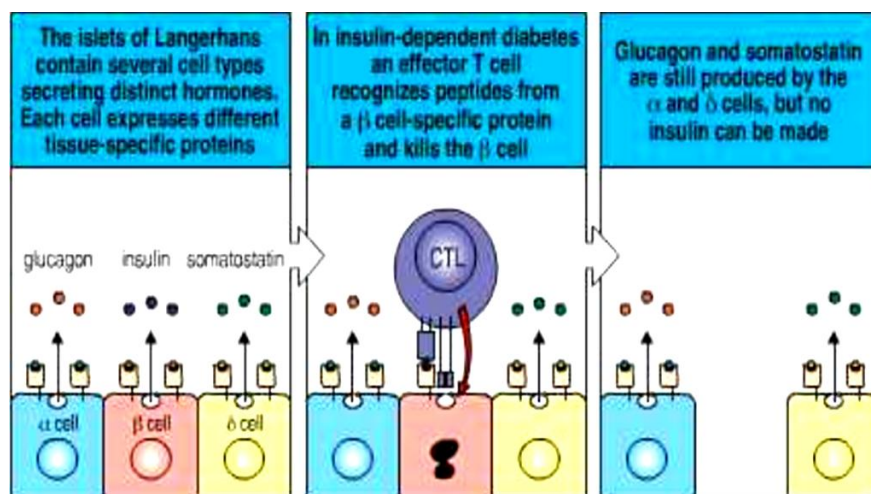
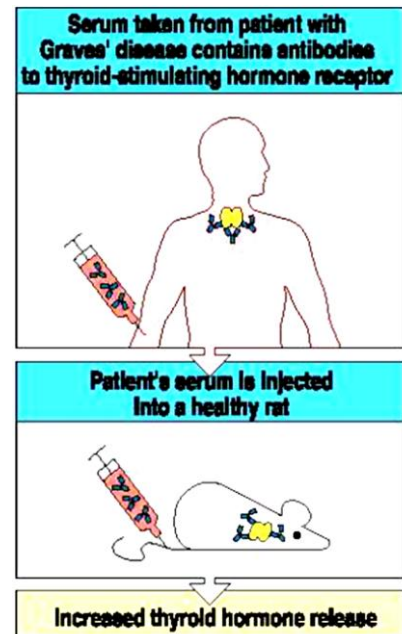
Lait maternel: amélioration de l'immunité contre les germes. L'immunité passive va dépendre de la qualité de l'écosystème intestinal de la mère: répertoire d'IgA que l'enfant va avoir : reflet de ce qui se passe au niveau de l'intestin de la mère. Toutes les maladies dys-immunitaires nécessitent que l'on reconstruise l'intégrité du système en repassant par les fondations. *Par ex. si la bactérie ne rentre pas, elle va donner naissance à des IgA. Si elle pénètre par non efficacité des*

barrières (tout étranger est considéré comme un ennemi) et bien cela va déclencher une réaction immunitaire contre un faux ennemi : c'est la majorité des pathologies actuelles. L'inflammation de défense se transforme en offense.

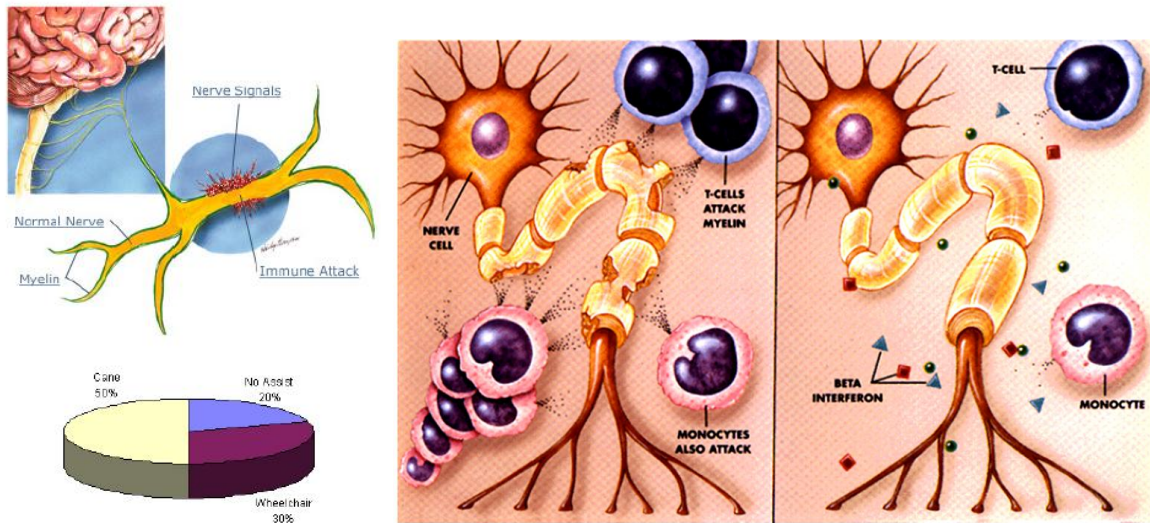
### Les pathologies dys-immunitaires :

C'est à cause d'une réponse excessive que des patients meurent. *Par ex. le H1N1 : réaction inflammatoire beaucoup trop importante.* Si on fait rentrer dans notre intégrité territoriale des molécules qui ne font pas partie de l'intégrité  $\phi R$  : guerre contre ennemi fictif. Ce sont les allergies. Il y a fabrication d'anticorps contre des molécules qui ressemblent à nos molécules.

- Les arthrites (*polyarthrites...*) : douleur et déformation : attaque auto-immune par mimétisme antigénique. *Environ 200 formes d'arthrite. Touche environ 30% des adultes. Symptôme majeur: douleurs articulaires.* Le rhumatisme articulaire aigu est associé à une pharyngite à streptocoque. A leur surface, des molécules ressemblent à certaines molécules de notre organisme. *Rencontre des antigènes ressemblant aux molécules de l'articulation... et fabrication d'anticorps...*
- L'Arthrite rhumatoïde est une guerre du système immunitaire. il n'y a plus de crise lorsqu'il n'y a plus d'articulation.
- La maladie de Hashimoto est une thyroïdite chronique auto-immune. Elle induit la destruction de la thyroïde...
- La maladie de Guillain Barré est une maladie auto-immune touchant le système nerveux périphérique (*On l'appelle également polynévropathie aiguë inflammatoire démyélinisante, polyradiculonévrite aiguë idiopathique, polynévrite aiguë idiopathique ou paralysie ascendante de Landry*).



Cela peut venir d'un mimétisme antigénique...Par exemple, le leaky gut ... Conditionnement de l'entrée de molécules : lié à un mimétisme de certaines molécules etc... non respect ... donc réponse contre un ennemi fictif (*SEP, maladie de Crohn, etc...*)



## Allergène :

Lors d'une autre rencontre : réaction du système immunitaire. Activation du Système Immunitaire Contre des Molécules ou Organismes Non Pathogènes

Effraction dans l'organisme à travers les barrières d'antigènes qui ne sont pas dangereux mais sont considérés comme des ennemis par notre système immunitaire.

- *Ex. poil de chat : protéine qui vont sécher sur son poil provenant de sa salive. Cela peut faire de suspension de 6 mois dans une pièce fermé. Le poil de chat ne se digère pas bien... donc formation d'IgE car passage de la barrière...*
- Dermatophagoïdes : acarien de linge...
- 2<sup>e</sup> contact : intégrité ou réaction externe...

